

Subklinik Tiroid Hastalarında Metabolik Sendrom Sıklığı

Frequency of Metabolic Syndrome in Patients with Subclinical Thyroid Disease

Özge SOYER KÖSEMEHMETOĞLU¹, Erdal ESKİOĞLU²

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Mamaksu Tıp Merkezi, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar açısından metabolik sendrom ve subklinik tiroid hastalıkları risk oluşturmaktadır. Çalışmamızda subklinik tiroid hastalıkları ile metabolik sendrom parametreleri arasındaki ilişkileri ve bu hastalarda metabolik sendrom sıklığını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: 23 ile 82 yaşları arasında, 59 kadın ve 38 erkek, toplam 97 hastayı çalışmamıza aldık. Hastaları tiroid fonksiyon testlerine göre subklinik hipotiroidi (n=29), subklinik hipertiroidi (n=37) ve ötiroid (n=31) olmak üzere 3 gruba ayırdık ve her grubu National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) kriterlerine göre metabolik sendrom parametreleri ve varlığı açısından inceledik. Ayrıca insülin düzeyleri, insülin direnci (Homeostatic model assesment-HOMA), sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri de karşılaştırıldı.

Bulgular: Metabolik sendrom bulguları subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve ötiroid hasta gruplarında benzer olmakla beraber, çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde metabolik sendrom sıklığını %57 olarak bulduk. Metabolik sendrom parametrelerinden yalnızca high density lipoprotein (HDL) düşüklüğü subklinik tiroid hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla idi (38 mg/dL ye karşın 44 mg/dL, p=0.044). Metabolik sendrom kadınlarda ve ileri yaşta daha sık olma eğiliminde idi. Subklinik hipotiroidili hastalarda abdominal obezite ve HDL düşüklüğü, subklinik hipertiroidili hastalarda HDL düşüklüğü, ötiroid kontrol grubunda ise abdominal obezite en sık rastlanan metabolik sendrom parametreleriydi.

Sonuç: Subklinik tiroid hastalarında metabolik sendrom sıklığında artış tespit etmedik; ancak hem metabolik sendrom hem de subklinik tiroid hastalıkları kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturduğundan, subklinik tiroid hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler hastalıkların tedavisinin gerekliliğine karar verebilmek için tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ve metabolik sendrom parametreleri açısından tarama yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, hipertiroidi, serum kolesterol seviyesi, insülin direnci, bel çevresi

Abstract

Objective: Metabolic syndrome and subclinical thyroid diseases pose risks for cardiovascular diseases. In our study, we aimed to examine the relationships between subclinical thyroid diseases, metabolic syndrome and the frequency of metabolic syndrome in these patients.

Material and methods: Our cohort included 97 patients, 59 women and 38 men, aged between 23 and 82. We divided the patients into 3 groups: subclinical hypothyroidism (n=29), subclinical hyperthyroidism (n=37), and euthyroidism (n=31) according to thyroid function tests, and examined each group in terms of metabolic syndrome parameters and presence according to National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) criteria. In addition, insulin levels, insulin resistance (Homeostatic model assessment), sedimentation rate, and C-reactive protein (CRP) levels were also compared.

Results: The frequency of metabolic syndrome was 57% in our cohort, although metabolic syndrome findings were similar in subclinical hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism, and euthyroid patient groups. Only high-density lipoprotein (HDL) levels were lower in subclinical thyroid patients than in the control group (38 mg/dL vs 44 mg/dL, p=0.044). Metabolic syndrome tended to be more common in women and at older ages. Abdominal obesity and low HDL in patients with subclinical hypothyroidism, low HDL in patients with subclinical hyperthyroidism, and abdominal obesity in the euthyroid control group were the most common metabolic syndrome parameters.

Conclusion: We did not detect an increased frequency of metabolic syndrome in subclinical thyroid patients; however, since both metabolic syndrome and subclinical thyroid diseases pose a risk of cardiovascular disease, we believe that patients with subclinical thyroid disease should be screened for thyroid stimulating hormone (TSH) levels and metabolic syndrome parameters to decide whether treatment is necessary.

Keywords: Hypothyroidism, hyperthyroidism, serum cholesterol level, insulin resistance, waist circumference

Yazışma Adresi: Özge SOYER KÖSEMEHMETOĞLU, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Telefon: +90 5332636967 **e-mail:** eskioglu@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8613-8910; 0009-0008-1639-1794

Geliş tarihi: 08.04.2024

Kabul tarihi: 03.11.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1466604

GİRİŞ

Metabolik sendrom için birçok tanımlama yapılmış olup, 2005 yılında revize edilen National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) kriterleri kolay ulaşılabilir ve ölçülebilir değerler olduğundan sık kullanılan bir tanımlama şeklidir. Metabolik sendrom tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir. NCEP ATP III kriterleri ile metabolik sendrom tanısı tanımlanan herhangi beş kriterden üç veya daha fazlasının bir arada bulunması ile konulur. Bu kriterler abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi (high-density lipoprotein, HDL kolesterol düşüklüğü ve trigliserit yüksekliği ayrı kriterler) ve hipertansiyondur. Metabolik sendrom tanımlaması insülin direnci, visseral obezite, aterosjenik dislipidemi ve endotelial disfonksiyon olmak üzere dört temel noktada özetlenebilir. Sistemik inflamasyon, hiperkoagubilite ve mikrobialbüminüri patofizyoloji için önemli birer parametredir (1). Metabolik sendrom tip 2 diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk faktörüdür. Erken tedavi ile bu risklerin önüne geçmek mümkün olabilir. Metabolik sendromda görülen vücut yağ oranı, plazma lipid düzeyleri ve kan basıncı gibi parametreler tiroid hormon düzeylerinden etkilenmektedir.

Tiroid hormonları vücut metabolizmasını etkilediğinden vücut ağırlığı, yağ dokusu miktarı, bel çevresi ve beden kitle indeksine (BKİ) etkileri bulunmaktadır. Artan iştahla birlikte kilo kaybı hipertiroidinin semptomları arasında iken, hipotiroidide kilo alımı söz konusudur. Hipertiroidili hastalarda tedavi sonrası ötiroidinin sağlanması ile intraperitoneal yağ dokusu ile uyuk ve gövdedeki subkutan yağ dokusunda artış saptanmıştır (2). Abdominal obezite insülin rezistansı ile ilişkilidir ve her ikisi de metabolik sendromun kriterlerindendir.

Tiroid hormonları kolesterol sentez ve degradasyonunu ayrıca lipolizi artırarak lipid metabolizmasını ve serum kolesterol seviyelerini etkilemektedirler. Aşıkard hipotiroidide hiperkolesterolemi, artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve apolipoprotein B mevcuttur (3). Subklinik tiroid hastalıklarının serum lipid düzeylerine etkisi tartışmalı bir konudur. Subklinik hipotiroidili hastalarda levotiroksin tedavisinin lipid profili üzerine olan etkisi farklı çalışmalarda farklı şekilde bulunmuştur. Subklinik hipotiroidide LDL düzeyinin arttığı ve tiroid hormon replasmanı ile normal değerlere gerilediği gösteren çalışmalar (4,5) olduğu gibi levotiroksin tedavisi ile ötiroid durum sağlandığında total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır (6).

Kan basıncı yüksekliği metabolik sendrom kriterleri arasında yer almaktadır. Hipertiroidi artmış sistolik basıncıyla birlikte ve izole sistolik hipertansiyonun sekonder nedenlerindendir (7). Hipotiroidi ise diastolik hipertansiyona neden olmaktadır ve bu hastaların çoğunda tiroid hormon replasmanı ile kan basıncı normale dönmektedir (8). Subklinik tiroid hastalıkları ve hipertansiyon birlikteliğine dair tartışmalar günümüzde halen sürmektedir.

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerinde birçok etkisi vardır. Hipertiroidi hiperadrenarjik bir durumu andırmakta iken hipotiroidide azalmış adrenarjik uyarı ile uyumlu klinik bulgular gözlenmektedir (9). Hipertiroidi vasküler dirençte azalma (10,11), nabız basıncında, kalp dinlenim hızında, sol ventrikül kontraktilitesinde, kan hacminde, preloadda, kardiyak debide (12), kapiller yoğunlukta (11) ve arteriyel sertlikte (13) artış ile birlikte. Hipertiroidili hastalarda kardiyak hipertrofi de görülebilmektedir (14). Hipotiroidide ise vasküler direnç artmış (10), kardiyak debi ve nabız basıncı ise azalmıştır (15). Sistemik vasküler dirençte artma subklinik hipotiroidili hastalarda da gösterilmiştir (8).

Hipotiroidi ve hipertiroidi gibi tiroid hastalıklarında metabolik sendrom kriterlerinin birçoğu görülmekte ve aralarındaki ilişkiyi tanımlayan çalışmalar bulunmaktadır. Subklinik tiroid hastalıkları ile metabolik sendrom parametreleri arasındaki ilişkiye değinen -çelişkili sonuçlar içerse de- birçok çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmamızda subklinik tiroid hastalıklarında metabolik sendrom parametrelerinin görülme sıklığını inceledik.

Hipotiroidi ve hipertiroidi gibi tiroid hastalıklarında metabolik sendrom kriterlerinin birçoğu görülmekte ve aralarındaki ilişkiyi tanımlayan çalışmalar bulunmaktadır. Subklinik tiroid hastalıkları ile metabolik sendrom parametreleri arasındaki ilişkiye değinen -çelişkili sonuçlar içerse de- birçok çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmamızda subklinik tiroid hastalıklarında metabolik sendrom parametrelerinin görülme sıklığını inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma retrospektif, kesitsel analitik olarak planlandı. Bu çalışma Ankara Numune Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine Şubat 2009 ve Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran 37 subklinik hipertiroidi, 29 subklinik hipotiroidi tanısı almış hasta ve 31 ötiroid kontrol grubu katılımcı ile yapıldı. Toplam hasta sayısı 97 olup; 59'u kadın, 38'i erkekti.

Subklinik hipertiroidi tanısı alan hastaların serbest T3 ve serbest T4 değerleri normal iken tiroid stimulan hormon (TSH) değerleri normalin altındaydı; subklinik hipotiroidi tanısı alan hastaların ise serbest T3 ve serbest T4 değerleri normal iken TSH değerleri normalin üzerindeydi. Kontrol grubunda ise serbest T3, serbest T4 ve TSH değerleri normaldi. Referans aralığı TSH için 0,34-4,25 μ IU/ml, serbest T3 için 2,5-3,9 pg/ml ve serbest T4 için 0,61-1,2 ng/dl olarak kabul edildi.

Hastaların özgeçmişinde tiroid hastalığı hikayeleri sorgulandı. Daha önce hipertiroidi ve hipotiroidi tanısı almış, hipotirodi nedeni ile tiroid replasman tedavisi alan, hipertiroidi nedeni ile antitiroid ilaç kullanan veya radyoaktif iyot tedavisi almış olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Fizik muayene esnasında boy (cm), kilo (kg), bel çevresi (cm) ve kan basıncı (mmHg) kaydedildi. Beden kitle indeksleri (BKİ), $BKİ (kg/m^2) = Kilo / (Boy)^2$ formülü ile hesaplandı. Kan basınçları en az 5 dakika dinlenme sonrası sağ koldan sfingometre ile ölçüldü.

Kan örnekleri en az 10 saatlik açlık sonrası alındı. Biyokimyasal parametrelerden glukoz, total kolesterol, HDL, low densiti lipoprotein (LDL), trigliserit (TG); hormon parametrelerinden ise insülin, serbest T3, serbest T4, TSH bakıldı. Ayrıca sedimantasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), anti-tiroglobulin (anti-Tg) ve anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) değerleri incelendi.

İnsülin direnci homeostatic model assesment (HOMA-IR) testi kullanılarak değerlendirildi. HOMA-IR aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$HOMA-IR = \text{Açlık insülini (mU/l)} \times \text{Açlık plazma glukozu (mg/dl)} / 405$$

CRP için sayısal değer kullanılmadı; normalden yüksek veya normalden düşük olarak değerlendirildi.

Metabolik sendrom tanısı için NCEP ATP III tanı kriterleri kullanıldı (**Tablo 1**).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows Release 15.0.0 (6 Sep 2006) bilgisayar programı kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılım durumu (parametrik/non-parametrik) Kalmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Gruplar arasında ortalama ve medyan değerlerin karşılaştırılmasında sırasıyla t-test (Mann Whitney u-test) ve ANOVA (Kruskall-Wallis) testi kullanılmıştır. İki sürekli sayısal değişkenin karşılaştırılması için Pearson ya da Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Kategori ve grupların karşılaştırılmasında χ^2 analizi ve Fisher testi kullanılmıştır ve $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 23 ile 82 arasında değişen, subklinik hipertiroidisi olan 37 hasta, subklinik hipotiroidisi olan 29 hasta ve 31 ötiroid kontrol grubu katılımcı dahil edildi. Toplam hasta sayısı 97 olup; 59'u kadın, 38'i erkekti. Hiçbir hastada alkol kullanım öyküsüne rastlanmadı.

Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar ve olmayan katılımcılar birbirleri ile karşılaştırıldığında cinsiyet, BKİ, bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, LDL kolesterol ve TG açısından gruplar benzerdi. HDL kolesterol ortalama değeri subklinik hipertiroidi ve hipotiroidi hastaları arasında benzer bulundu; ancak subklinik tiroid hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında HDL kolesterol ortalama değeri subklinik tiroid hastalarında kontrol gruba göre anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0,044$) (**Tablo 2**).

Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu gösteren hastalarda ve kontrol grubunda herbir metabolik sendrom kriterinin pozitif olarak görülme oranları Şekil-1 de verilmiştir. Buna göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte AKŞ yüksek olan hastalar subklinik hipertiroidi grubunda kontrol ve subklinik hipotiroidi gruplarına kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla bulundu. Benzer şekilde TG seviyesi yüksekliği subklinik hipotiroidi hastalarında diğer gruplara kıyasla daha sıkı (**Şekil 1**).

Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve kontrol grupları arasında HOMA, insülin değerleri benzerdi (**Tablo 3**).

Metabolik sendrom sıklığı subklinik hipotiroidili hastalarda %62,1; subklinik hipertiroidili hastalarda %59,5, subklinik tiroid bozukluğu olan hastalarda %60,6, kontrol grubunda ise %48,4 olup gruplar arasında benzer olarak bulundu ($p=0,515$) (**Tablo 3**) (**Şekil 2**).

Tablo 1. Metabolik Sendrom İçin NCEP ATP III Tanı Kriterleri (2005 revizyonu)

Risk faktörü	Değerler
Abdominal obezite	Bel çevresi erkekte >102 cm, kadında >88 cm
Dislipidemi	Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl veya farmakolojik tedavi alıyor olmak
Dislipidemi	HDL düzeyi erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl veya farmakolojik tedavi alıyor olmak
Hipertansiyon	Sistolik kan basıncı >130 mmHg veya diastolik >85 mmHg veya farmakolojik tedavi alıyor olmak
Hiperglisemi	Açlık kan şekeri >100 mg/dl veya farmakolojik tedavi alıyor olmak

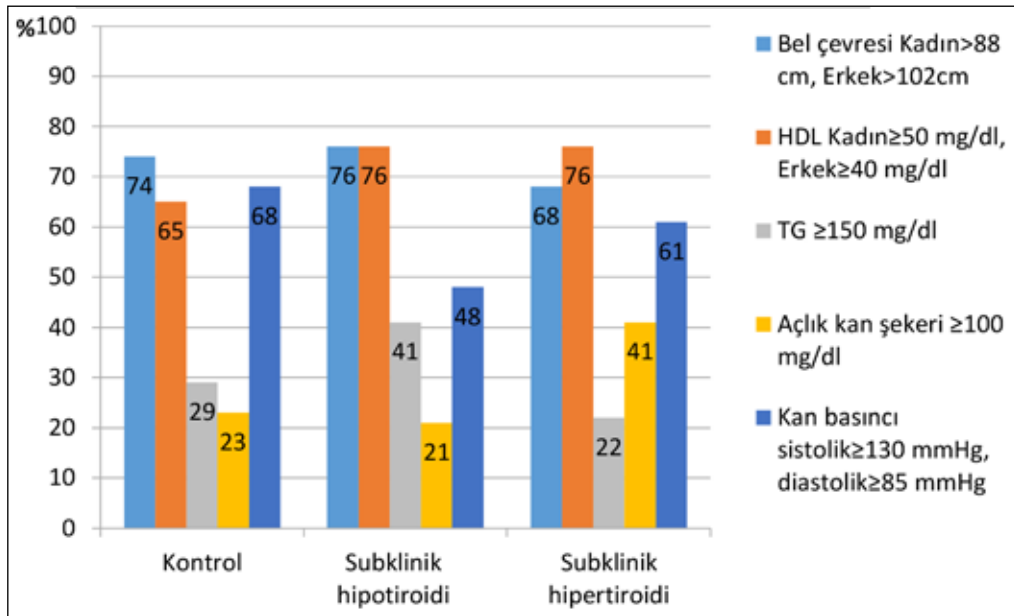
NCEP ATP: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel

Tablo 2. Kontrol grubu ve subklinik tiroid hastalıklarında yaş, cinsiyet ve metabolik sendrom parametreleri değerlerinin dağılımı

	Kontrol (n=31)	Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu (n=66)	Subklinik hipotiroidi (n=29)	Subklinik hipertiroidi (n=37)	p değeri*
Yaş	50±13 (28-75)	55±16 (23-82)	49±16 (23-81)	59±14 (31-82)	0,014
Cinsiyet (E/K)	12/19	26/40	9/20	17/20	0,467
BKİ (kg/m ²)	28,1±6,9 (19,4-43,8)	29,4±6,6 (18,7-55,0)	29,8±6,2 (19,4-45,5)	29,1±7,1 (18,7-55,0)	0,596
Bel çevresi (cm)	103,6±14,5 (77-131)	103,5±14,7 (70-142)	103,5±12,8 (70-129)	103,5±16,2 (80-142)	1,000
Sistolik kan basıncı (mmHg)	146±30 (100-240)	134±20 (100-190)	132±17 (100-170)	136±23 (100-190)	0,165
Diastolik kan basıncı (mmHg)	85±12 (65-115)	81±14 (60-120)	82±13 (60-120)	81±14 (60-110)	0,392
Açlık kan şekeri (mg/dL)	93±22 (70-184)	98±43 (68-382)	90±17 (70-149)	104±54 (68-382)	0,530
Total kolesterol (mg/dL)	184±34 (122-243)	177±44 (88-341)	187±47 (88-341)	168±40 (105-280)	0,110
HDL (mg/dL)	44±12 (21-73)	38±11 (12-70)	38±11 (19-70)	38±10 (12-59)	0,044
LDL (mg/dL)	118±29 (61-175)	110±35 (41-229)	120±40 (41-229)	102±30 (45-175)	0,062
Trigliserid (mg/dL)	112±44 (30-220)	133±100 (27-737)	161±128 (46-737)	111±64 (27-347)	0,071

* p değeri subklinik hipotiroidi, hipertiroidi ve kontrol grubu arasındaki korelasyonu göstermektedir.

BKİ: Beden kitle indeksi, HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein



Şekil 1. Kontrol ve subklinik kontrol bozukluğunda metabolik sendrom kriterleri

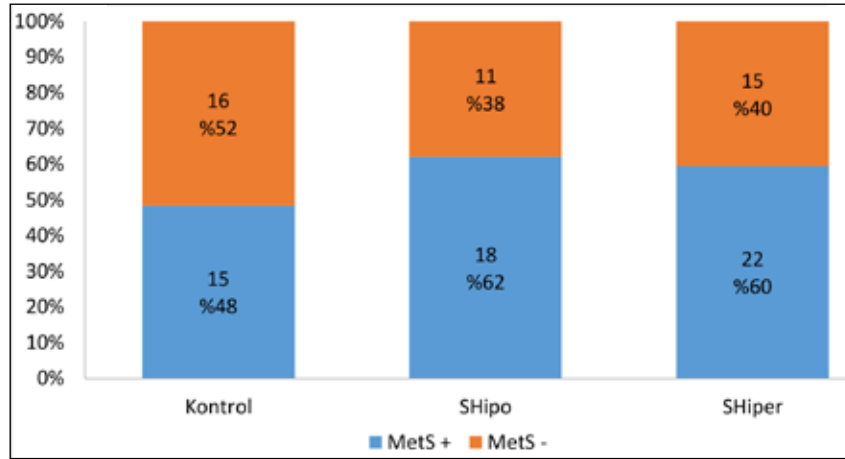
Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve kontrol grupları arasındaki Serbest T3 değerleri benzerdi. Serbest T4 değeri subklinik hipotiroidili hastalarda en yüksek, subklinik hipertiroidili hastalarda ise en düşük değerlerde bulundu (p=0,001). TSH ile serbest

T4 ters orantılı olarak bulundu (p<0,001). TSH ile serbest T3 (p=0,792) ve serbest T3 ile serbest T4 (p=0,204) arasında korelasyon saptanmadı. Anti-TPO ve anti-TG, subklinik hipotiroidi hastalarında en yüksek subklinik hipertiroidi hastalarında ise en düşük değerlerdeydi.

Tablo 3. Kontrol grubu ve subklinik tiroid hastalıklarında metabolik sendrom sıklığı ve insülin direncini ifade eden parametrelerin dağılımı

	Kontrol (n=31)	Subklinik hipotiroidi (n=29)	Subklinik hipertiroidi (n=37)	p değeri
HOMA	1,91±1,80	2,17±1,47	2,47±2,30	0,552
İnsülin (uIU/ml)	7,78±4,54	9,51±5,92	10,26±9,70	0,616
MetS kriterleri ortalaması	2,58±1,41	2,62±1,27	2,69±1,28	0,944
MetS sıklığı	%48,4	%62,1	%59,5	0,515

HOMA: Homeostatic model assessment, MetS: metabolik sendrom

**Şekil 2.** Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu ve metabolik sendrom birlikteliği

Subklinik hipotiroidi ve normal grupta anti-TPO veya Anti-TG antikorlarından en az birinin pozitif olması durumu sırasıyla %39 ve %45 iken bu durum subklinik hipertiroidi hastalarında düşüktü (%11, p=0,005). Sedimentasyon hızı subklinik hipotiroidi ve subklinik hi-

pertiroidi hastalarında benzer değerlerde olup kontrol grubundan yüksekti (p=0,011). CRP kontrol grubunun %10'unda, subklinik tiroid hastalarının ise yarıya yakınında yüksek olarak bulundu (p=0,002). Sedimentasyon ile CRP korele bulundu (p<0,001) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Kontrol ve subklinik tiroid hastalık grubunda tiroid fonksiyon testleri, otoantikorlar ve inflamasyon parametrelerinin dağılımı

	Kontrol (n=31)	Subklinik hipotiroidi (n=29)	Subklinik hipertiroidi (n=37)	p değeri
sT3 (ng/dl)	3,15±0,31	3,09±0,41	3,10±0,36	0,789
sT4 (pg/ml)	0,82±0,15	0,80±0,13	0,98±0,24	0,001
TSH (uIU/ml)	1,56±0,82	6,97±2,00	0,17±0,10	0,000
Anti-TPO (IU/ml)	73,72±200,76	154,22±310,14	12,20±65,37	0,022
Anti-TG (IU/ml)	10,62±36,81	115,52±481,63	7,95±39,60	0,000
Sedimentasyon (mm/saat)	15±9	31±22	31±30	0,011*
CRP				0,002
Pozitif	3 (%10)	11 (%38)	18 (%49)	
Negatif	28 (%90)	18 (%62)	19 (%51)	

* Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu ve kontrol arasındaki korelasyon,

CRP: C-reaktif protein, TG: Tiroglobulin, TPO: Tiroid peroksidaz, TSH: Tiroid stimulan hormon

Tablo 5. Metabolik sendromda klinik ve biyokimyasal değişkenlerin değerlendirilmesi

	Metabolik sendrom				
	Yok (N=42)		Var (N=55)		p değeri
Yaş	50±15	(26-81)	56±14	(23-82)	0,052
Cinsiyet (E/K)	21/21		17/38		0,056
sT3 (pg/ml)	3,12±,35	(2,50-3,87)	3,11±,37	(2,50-3,90)	0,937
sT4 (ng/dl)	0,87±,18	(0,61-1,51)	0,88±,22	(0,65-1,48)	0,697
TSH (μIU/ml)	2,32±2,89	(0,01-10,37)	2,89±3,30	(0,02-10,90)	0,639
Anti-TPO (IU/ml)	70,70±235,40	(0,20-1087,00)	78,15±199,91	(0,20-910,00)	0,161
Anti-TG (IU/ml)	13,74±48,04	(0,00-241,40)	61,75±351,52	(0,00-2585,00)	0,851
BKİ (kg/m²)	25,30±5,75	(18,73-45,49)	31,80±5,99	(20,55-54,95)	0,000
Bel çevresi (cm)	94,1±13,2	(70,0-128,0)	110,7±11,1	(89,0-142,0)	0,000
Sistolik kan basıncı (mg/dL)	130±21	(100-190)	144±25	(100-240)	0,002
Diastolik kan basıncı (mg/dL)	77±11	(60-105)	86±13	(60-120)	0,001
HDL (mg/dL)	44±13	(12-73)	36±9	(18-56)	0,000
LDL (mg/dL)	110±33	(48-229)	115±34	(41-180)	0,464
TG (mg/dL)	99±57	(30-347)	146±99	(27-737)	0,000
Total kolesterol (mg/dL)	178±43	(88-341)	180±39	(105-280)	0,744
Açlık kan şekeri (mg/dL)	85±9	(70-112)	105±47	(68-382)	0,003
İnsulin (μIU/ml)	7,06±6,78	(0,80-39,80)	10,93±7,22	(3,40-42,30)	0,000
HOMA	1,56±1,81	(0,16-11,01)	2,70±1,86	(0,71-10,59)	0,000
Sedimentasyon (mm/saat)	21±22	(2-84)	29±25	(2-120)	0,029
CRP					0,034
Pozitif	9 (%21)		23 (%42)		
Negatif	33 (%79)		32 (%58)		

BKİ: Beden kitle indeksi, CRP: C-reaktif protein, HDL: High-density lipoprotein, HOMA: Homeostatic model assessment, LDL: Low-density lipoprotein, TG: Tiroglobulin, TPO: Tiroid peroksidaz, TSH: Tiroid stimulan homon

Tablo 5'te olgular metabolik sendrom açısından irdelenmiştir. Çalışmaya alınan toplam 97 hastanın 55 (%57)'inde metabolik sendrom tespit edildi. Metabolik sendrom olanlar daha yaşlı olma eğiliminde idi ($p=0,052$). Metabolik sendrom olan ve olmayan grup arasında serbest T3, serbest T4, TSH, anti-TPO, anti-TG, total kolesterol ve LDL kolesterol farkı benzerdi. Metabolik sendrom tanımında kullanılan BKİ, bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, TG, açlık kan şekeri (AKŞ) ve HDL iki grupta farklı olarak bulundu; bununla birlikte insülin, HOMA, sedimentasyon ve CRP de metabolik sendromlu hastalarda daha yüksekti (**Tablo 5**).

Metabolik sendromu olan 55 hastanın 18'inde (%33) subklinik hipotiroidi, 22'sinde (%40) subklinik hipertiroidi vardı. 15 (%27) hasta ise ötiroidi. Metabolik sendromu olmayan hastaların ise 11'inde (%26) subklinik hipotiroidi, 15'inde (%36) subklinik hiper-

tiroidi vardı ve 16 (%38) hasta ise ötiroidi ($p=0,515$) (**Tablo 6**).

Metabolik sendrom ile birlikte subklinik hipotiroidi olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş, BKİ, bel çevresi, TG, HDL kolesterol ve AKŞ benzerdi; metabolik sendromu ve subklinik hipotiroidi olan grubun %61'inde hipertansiyon görülürken metabolik sendromu ve subklinik hipotiroidi olmayan grupta bu oran %93 idi ($p=0,046$). Ayrıca metabolik sendroma eşlik eden subklinik hipotiroidi hastaların BKİ indeksi subklinik hipotiroidi olmayanlara göre yüksek olma eğilimindeydi (%68'e karşın %32, $p=0,062$) (**Tablo 6**).

Metabolik sendromu olup subklinik hipertirodisi olan ve olmayan kontrol grubu hastaları karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş, BKİ, bel çevresi, TG, HDL kolesterol, AKŞ ve kan basınçları benzerdi (**Tablo 6**).

Tablo 6. Metabolik sendromu olup, subklinik hipotiroidi/hipertiroidi saptanan ve saptanmayan hastaların parametrelerinin karşılaştırılması

		Metabolik sendrom (+)					
		Subklinik Hipotiroidi (+) n (%)	Subklinik Hipotiroidi (-)* n (%)	P	Subklinik Hipertiroidi (+) n (%)	Subklinik Hipertiroidi (-)* n (%)	P
BKİ (kg/m ²)	<30	5 (36)	9 (64)	0,062	7 (44)	9 (56)	0,089
	≥30	13 (68)	6 (32)		15 (71)	6 (29)	
Bel çevresi (cm)	Kadın≤88, erkek≤102	0 (0)	0 (0)		1 (100)	0 (0)	1,000
	Kadın>88, erkek>102	18 (54)	15 (46)		21 (52)	15 (42)	
Kan basıncı (mmHg)	sistolik<130, diastolik<85	7 (87)	1 (13)	0,046	4 (80)	1 (20)	0,629
	sistolik≥130, diastolik≥85	11 (44)	14 (56)		18 (56)	14 (44)	
TG (mg/dl)	<150	8 (50)	8 (50)	0,611	15 (65)	8 (35)	0,361
	≥150	10 (59)	7 (41)		7 (50)	7 (50)	
HDL (mg/dl)	Kadın<50, erkek<40	1 (50)	1 (50)	1,000	4 (80)	1 (20)	0,629
	Kadın≥50, erkek≥40	17 (55)	14 (45)		18 (56)	14 (44)	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	<100	13 (62)	8 (38)	0,261	9 (53)	8 (47)	0,457
	≥100	5 (42)	7 (58)		13 (65)	7 (35)	

* Bu gruplardaki hastalar kontrol grubundan seçilmiştir.

BKİ: Beden kitle indeksi, HDL: High-density lipoprotein, TG: Tiroglobulin

TARTIŞMA

Çalışmaya alınan hastaların tümü NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom parametreleri açısından değerlendirildi. Çalışmaya alınan bütün vakalar ele alındığında 97 hastanın 55'inde (%57) metabolik sendrom tespit edildi. Ülkemizde 2004 yılında yapılan METSAR çalışmasında 20 yaş ve üzerinde metabolik sendrom sıklığı %33,9 olarak bulunmuştur. Yine Türkiye'de yapılan TEKHARF çalışmasında metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üzerinde ortalama %36,4 bulunmuştur (16). Çalışmamızda diğer çalışmalara kıyasla metabolik sendromun daha yüksek oranda tespit edilmesinin sebepleri arasında hastanemizin referans hastanesi olması, örneklem rölaf olarak küçük olması ve örneklem subklinik tiroid hastaları ile sınırlı olması düşünülebilir.

Metabolik sendrom sıklığı subklinik hipotiroidili hastalarda %62,1; subklinik hipertiroidili hastalarda %59,5, subklinik tiroid bozukluğu olan hastalarda %60,6, kontrol grubunda ise %48,4 olarak benzer

oranlarda bulundu. Aynı şekilde 3 grup arasında pozitif metabolik sendrom kriterleri ortalaması ve her bir metabolik sendrom kriterinin pozitif olarak görülme oranlarını da benzerdi.

Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu olanlarla ötiroid kontrol grubu metabolik sendrom kriterleri açısından karşılaştırıldıklarında bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, AKŞ, TG, total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri benzerdi. HDL kolesterol ortalama değeri subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi hastaları arasında benzerdi; ancak subklinik tiroid hastalarında ötiroid kontrol gruba göre anlamlı şekilde daha düşüktü.

Aşkar hipotiroidizmin geridönüşümlü diyastolik hipertansiyon ile birlikteliği sıklıdır. Aşkar hipotiroidide olduğu gibi subklinik hipotiroidide de 3 faktör sistemik hipertansiyona katkıda bulunabilir, bunlar; artmış periferik vasküler direnç, artmış arteriyel sertlik ve endotelial disfonksiyondur. Ilımlı tiroid hormon eksikliğinin vasküler tonusu etkilediğine, arteriyel duvar sertliğini

artırdığına ve endotelial disfonksiyona eşlik ettiğine dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Tümünde olmakla birlikte bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidili normotansif hastalarda, ötiroid hastalarla karşılaştırıldığında kalbin ardyükünde ve ortalama arteriyel basınçta artış saptanmıştır, bu bulgu ılımlı tiroid hormonu eksikliğinin vasküler tonusu etkileyebileceğini göstermektedir. Subklinik hipotiroidide ötiroid kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyastolik kan basıncının anlamlı derecede arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (17). Luboshitzky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili ve ötiroid kadınlar karşılaştırıldıklarında sistolik kan basıncında anlamlı farklılık yokken diyastolik kan basıncını subklinik hipotiroidili kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (18). Aşkar hipertiroidide hipertansiyon riski artışı tutarlı bir bulgu olmasına rağmen subklinik hipertiroidi ile arteriyel kan basıncı arasındaki ilişki yeterince açık değildir. Völzke ve arkadaşları yaptıkları çalışmada subklinik hipertiroidide hipertansiyon riskinin artmadığını, hatta şaşırtıcı bir şekilde TSH düzeyi düşük olan hastalarda ötiroid hastalara göre sistolik kan basıncının daha düşük seyrettiğini saptamışlardır. Diastolik kan basıncı ve nabız basıncında ise anlamlı fark bulamamışlardır (19). Başka bir çalışmada ise subklinik hipertiroidinin kan basıncında ve nabız basıncında değişiklik ve hipertansif olay ile birliktelik göstermediği tespit edilmiştir (20). Walsh ve arkadaşları subklinik hipotiroidide ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları ve hipertansiyon prevalansının ötiroid hasta grubundan farklılık göstermediğini, subklinik hipertiroidide ise hipertansiyon prevalansını ötiroid hastalardan daha yüksek olduğunu saptamışlar (21). Duan ve arkadaşları subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi incelemişler ve aralarında bir bağlantı olmadığına karar vermişlerdir (22). Biz ise çalışmamızda subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve ötiroid gruplar arasında sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı farklılık saptamadık.

Subklinik hipotiroidinin serum lipid profili üzerine etkisi ve L-T4 tedavisiyle lipid profilindeki değişimler tartışmalı bir konudur. Subklinik hipotiroidide LDL düzeyinin arttığı ve tiroid hormon replasmanı ile normal değerlere gerilediği gösteren çalışmalar (5) olduğu gibi L-T4 tedavisi ile ötiroid durum sağlandığında total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır (6). Caraccio ve arkadaşları subklinik hipotiroidi hastalarında kontrol grubuna göre TG ve HDL değerlerini benzer oranlarda bulurken; total kolesterol ve LDL kolesterol değerlerini subklinik hipotiroidi hasta grubunda daha yüksek bulmuşlardır. Hastalara L-T4 tedavisi verip 6 ay ötiroid halde izledikten sonra aynı değerlere tekrar

baktıklarında hem total hem de LDL kolesterol değerlerinde anlamlı düşüş saptamışlardır. Hatta TSH değerleri daha yüksek olanlarda tedavi ile kolesterol düşüşlerinin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (4). Tuzcu ve arkadaşları da subklinik hipotiroidili hastalarda total ve LDL kolesterol değerlerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır (23). Biz ise çalışmamızda subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarında TG, total ve LDL kolesterollerini benzer oranlarda bulurken subklinik tiroid hastalarında HDL kolesterol değerini daha düşük bulduk. Çalışmalar arasında subklinik hipotiroidi ve lipid paterni ilişkisindeki zıt bulguların nedeninin yaş, cinsiyet, etnik köken, subklinik hipotiroidinin süresi, TSH düzeyleri ve subklinik hipotiroidinin nedeni gibi birçok faktörün farklılıklarına bağlı olabileceği düşünülmektedir (17). Subklinik tirotoksikozun glukoz ve lipid metabolizması üzerine olan etkileri açık değildir. Yapılan bir çalışmada subklinik hipertiroidili hastalar düşük serum total, LDL ve HDL kolesterol düzeylerine eğilimli bulunmuş ve 3 aylık metimazol tedavisi sonrası tüm değerlerde artış izlenmiştir (24). Heemstra ve arkadaşları L-T4 tedavisi verilerek subklinik hipertiroidi oluşturulan hastaları ötiroid hastalarla karşılaştırmış; glukoz toleransı, HOMA, lipid profillerini benzer bulmuşlardır ayrıca hastaları 6 ay boyunca izlenmiş bu süre sonunda da herhangi bir farklılık tespit etmemişlerdir (25).

Artmış serum CRP düzeyleri koroner arter hastalığı olan hastalarda miyokart infarktüsü riskini artıran bir markır olarak öngörülmektedir. Koroner arter hastalarında aterosklerotik plağı içine alan inflamasyonun trombozu ve bunu izleyen infarktüse eğilimi artırdığı varsayılmaktadır. CRP de inflamasyon sırasında arttığı için bu durumla ilişkilidir (26). Metabolik sendromda endotel disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Metabolik sendrom erken oluşan ateroskleroz için bir risk faktörü olarak kabul edilmekte, bileşenleri ile CRP düzeyi korelasyon göstermekte ve metabolik sendromlu hastalarda CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artmaktadır (27). Biz de çalışmamızda CRP değerini metabolik sendromlu hastalarda ve subklinik hipotiroidili ve subklinik hipertiroidisi olanlarda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulduk. Aynı şekilde inflamasyon parametrelerinden sedimantasyon hızı da CRP değeriyle korele olarak subklinik tiroid hastalarında yüksekti.

Çalışmamızda metabolik sendromu olan hastalarda 3 hastadan birinde, olmayanlarda ise 4 hastadan birinde subklinik hipotiroidi saptadık. Uzunlulu ve arkadaşları ise yaptığı çalışmada metabolik sendromu olan her 6 hastadan birinde, olmayanlarda ise her 16 hastadan birinde subklinik hipotiroidi bulmuşlardır (28). Bizim çalışmamızın amacı subklinik tiroid hastalarında metabolik sendrom sıklığını saptamak olduğu ve çalışma az

sayıda hasta ile yapıldığı için, bulduğumuz sonuçların Uzunlulu ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olduğunu düşünmekteyiz. Yine de bu bulgular ile metabolik sendromu olan hastalara yaklaşımda subklinik tiroid bozukluklarının araştırılmasını önerebiliriz. Daha önce literatürde metabolik sendrom ve subklinik hipertiroidi arasındaki ilişkiyi yansıtan araştırmaya rastlamamakla birlikte biz metabolik sendromlu hastaların %40'ında subklinik hipertiroidi saptamış bulunmaktayız.

Çalışmamızda hem subklinik hipotiroidili hem de subklinik hipertiroidili hastalarda metabolik sendrom sıklığı artışına rastlamadık; ancak metabolik sendromun her bir parametresi tek tek ele alındığında, her ne kadar yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olsa da subklinik hipotiroidide HDL düzeyinin düşük bulunması, hipertansiyon prevalansının (17,18) ve insülin direncinin artması (29) yine subklinik hipertiroidide hipertansiyona sık rastlanılması (21) gibi bulguların saptanması subklinik tiroid hastalarında kardiyovasküler morbiditenin artabileceğini göstermektedir. Ayrıca subklinik hipotiroidide çalışmalar arası karşıt bulgu ve görüşler olsa da LDL düzeyinin artması (4,23,30), endotelial disfonksiyonun bulunması (29), CRP düzeyinin artması (23), sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun bozulması (17), subklinik hipertiroidide ise artmış kalp hızı ve atriyal aritmi riski ve sol ventrikül kitlesinde artış (17) gibi nedenlerle kardiyovasküler morbidite sıklığı yüksektir. Metabolik sendromun zaten kendisinde kardiyovasküler hastalık riski artmış olup bu hastalara subklinik tiroid hastalıkları da eklendiğinde bu riskin daha da artabileceği düşüncesindeyiz. Dolayısıyla bu birlikteliği saptamak ve kardiyovasküler hastalıkların önüne geçebilmek için subklinik tiroid hastalıkları olan bireylerin metabolik sendrom parametreleri açısından değerlendirilmesinin, aynı şekilde metabolik sendromlu hasta grubunda en azından TSH düzeyinin taranmasının ve subklinik hipotiroid hastalığı saptanması durumunda ise tedavinin gerekliliği yönünden değerlendirilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

Etik onay: Çalışma 2009-2010 yılları arasında Ankara Numune Eğitim Araştırma hastanesi arşiv kayıtlarından retrospektif olarak yapılmıştır ve sorumlu yazarın Tıpta Uzmanlık Tezidir ve uluslararası 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Huang, PL, A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2(5-6):231-7.
- Lonn, L, K Stenlof, M Ottosson, et al., Body weight and body composition changes after treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83(12):4269-73.
- Duntas, LH, Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002;12(4):287-93.
- Caraccio, N, E Ferrannini, and F Monzani, Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87(4):1533-8.
- Razvi, S, L Ingoe, G Keeka, et al., The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007;92(5):1715-23.
- Prats Julia, M, [Effect of treatment with levothyroxine in the lipid profile of the patients with subclinical hypothyroidism]. *Endocrinol Nutr*, 2009; 56(1):13-7.
- Prisant, LM, JS Gujral, and AL Mulloy, Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2006;8(8):596-9.
- Taddei, S, N Caraccio, A Virdis, et al., Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88(8):3731-7.
- Levey, GS and I Klein, Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med* 1990;88(6):642-6.
- Napoli, R, B Biondi, V Guardasole, et al., Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation* 2001;104(25): 3076-80.
- Vargas, F, JM Moreno, I Rodriguez-Gomez, et al., Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006;154(2): 197-212.
- Klein, I and S Danzi, Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116(15):1725-35.
- Palmieri, EA, S Fazio, V Palmieri, et al., Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade. *Eur J Endocrinol* 2004;150(6): 757-62.
- Dorr, M, B Wolff, DM Robinson, et al., The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90(2): 673-7.
- Danzi, S and I Klein, Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol*, 2004;29(3):139-50.
- Özata, M and A Yönm, Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet 2006.
- Biondi, B and DS Cooper, The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29(1):76-131.
- Luboshitzky, R, A Aviv, P Herer, et al., Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12(5): 421-5.
- Volzke, H, D Alte, M Dorr, et al., The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study. *J Hypertens* 2006 24(10):1947-53.
- Volzke, H, T Ittermann, CO Schmidt, et al., Subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4): 615-21.
- Walsh, JP, AP Bremner, MK Bulsara, et al., Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(4): 486-91.

22. Duan, Y, W Peng, X Wang, et al., Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure. *Endocrine*, 2009;35(2):136-42.
23. Tuzcu, A, M Bahceci, D Gokalp, et al., Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005;52(1):89-94.
24. Caparevic, Z, D Stojanovic, V Ilic, et al., [Lipid abnormalities in elderly patients with subclinical hyperthyroidism]. *Med Pregl* 2003;56(11-12): 564-7.
25. Heemstra, KA, JW Smit, CF Eustatia-Rutten, et al., Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(6): 737-44.
26. Robbins, SL and V Kumar, Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed., Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. xiv, 1450 p.
27. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, MSÇG, Metabolik sendrom kılavuzu. 2009. 3.
28. Uzunlulu, M, E Yorulmaz, and A Oguz, Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocr J* 2007;54(1): p. 71-6.
29. Fatourechi, V, Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*, 2009;84(1):65-71.
30. Razvi, S, A Shakoor, M Vanderpump, et al., The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):2998-3007.